第 41 卷 第 2 期　　昆 虫 学 报　　Vol. 41, No. 2
1998 年 5 月　　ACTA ENTOMOLOGICA SINICA　　May, 1998

新型含硅氨基甲酸酯衍生物的合成、杀虫活性及抗乙酰胆碱酯酶活性研究*

贺峥杰　李正名　徐建华　尚稚珍
（南开大学元素有机化学研究所　天津　300071）

摘要　合成了14个（1-甲硫基亚乙基）氨基甲基氨基甲酸酯（灭多威）1的新型含硅衍生物3。测定了其杀虫活性和抗乙酰胆碱酯酶活性。结果表明该类化合物具有很好的杀虫活性，在50 μg/mL 浓度下，对粘虫 *Mythimna separata* Walker 几乎全部具有100%杀灭效果。以美洲大蠊 *Periplaneta americana* 为试材，大部分化合物的抗乙酰胆碱酯酶活性与母体灭多威1相当。

关键词　氨基甲酸酯，硅衍生化，杀虫活性，抗乙酰胆碱酯酶活性

在当今使用的农药中，大部分甲基氨基甲酸酯杀虫剂具有较高的急性哺乳动物毒性，正因为如此，在使用上受到很大程度的限制。从70年代开始，对这类杀虫剂结构进行修饰改造，以期获得高效低毒的改良品种一直成为引人注目的研究课题[1~6]。多年来，结构改造主要集中在氨基的 N 原子上，用适当的基团取代 N 上 H，将原氨基甲酸酯转变为新的衍生物，迄今为止，已研究了 N-二烷氧基硫代磷酰基（dialkoxyphosphinothioyl）[1]、N-磷酰胺硫基（phosphoramidothio）[2]、N-烷硫基（alkylsulfenyl）[3]、N-氨基硫基（amino-sulfenyl）[4,5]和 N-亚磺酰基（sulfinyl）[6]几类衍生物。这些衍生物大部分仍具有很好的杀虫活性，有时甚至优于母体 N-甲基氨基甲酸酯，而对哺乳动物的毒性有显著的降低。

（1-甲硫基亚乙基）氨基甲基氨基甲酸酯（灭多威）1是如今仍在大量使用的高毒性杀虫剂。以

$$\begin{matrix} CH_3S \\ \quad\diagdown \\ \qquad C{=}N{-}O\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}{-}NHCH_3 \\ \quad\diagup \\ CH_3 \end{matrix} \qquad LD_{50}\text{急性口服}17\sim24\ mg/kg$$

1　　　　Rat　oral

其为母体，同时结合有机硅化合物具有相对低毒和高疏水性的特征[7~10]，本文设计并合成了一类新型的含硅亚磺酰基衍生物3，研究了其杀虫活性（活体）和抗乙酰胆碱酯酶活性（离体），测定了个别化合物的小鼠急性口服毒性。

* 国家自然科学基金重点基金资助项目
1995 -09-11收稿，1996-07-02收修改稿

1　材料与方法

1.1　含硅衍生物3的合成

以灭多威纯品（m. p. 78℃～79℃）为起始原料，按以下合成路线，制备了灭多威含硅衍生物3。

$$RR'MeSiCH_2Cl + H_2N\overset{\overset{S}{\|}}{C}NH_2 \xrightarrow[\text{回流}]{\text{乙醇}} \xrightarrow{30\%NaOH} \underset{\mathbf{2}}{RR'MeSiCH_2SH}$$

$$(CH_3S)(CH_3)C{=}N{-}O\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}N(CH_3)H + SOCl_2 \xrightarrow[\text{THF}]{\text{吡啶}} (CH_3S)(CH_3)C{=}N{-}O\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}N(CH_3){-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}Cl$$

$$\xrightarrow[\text{吡啶，0℃以下}]{\mathbf{2}} \underset{\mathbf{3}}{(CH_3S)(CH_3)C{=}N{-}O\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}N(CH_3){-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}SCH_2SiMeRR'}$$

在50 mL 四口瓶中，加入1.62 g（10 mmol）灭多威1，1.0 g 无水吡啶（12 mmol）、1.79g$SOCl_2$（15 mmol）及10 mL 无水 THF，室温搅拌3 h，加热至35℃～40℃再反应3 h，减压蒸除过量$SOCl_2$，得黄色粘稠物。然后向反应瓶中补加10 mL THF 和0.80 g 吡啶，冷却至0℃以下，滴加硫醇2[11]（10 mmol）和10 mL THF 的溶液。滴毕，室温反应2h。加水20 mL，分出有机层，水层用20 mL 乙醚萃取，合并，水洗一次，干燥。减压脱溶剂，剩余物经硅胶柱层析提纯。得化合物3。其结构经^{1}HNMR、IR 和元素分析确证，在 IR 谱中，羰基和亚磺酰基强吸收峰分别出现在1 730 cm^{-1}（C=O）和1 070 cm^{-1}（S=O）附近，硅甲基（Si-CH_3）伸缩振动吸收频率处在840 cm^{-1}附近。

表1　化合物3的杀虫活性数据*

化合物	R	R′	死虫率（%） 10 μg/mL	20 μg/mL	50 μg/mL
a	CH_3	CH_3	20	70	100
b	C_2H_5	CH_3	30	70	100
c	C_2H_5	C_2H_5	0	35	100
d	C_4H_9−n	C_4H_9−n	0	40	100
e	C_6H_5	CH_3	0	40	100
f	p-$CH_3C_6H_4$	CH_3	0	30	100
g	m-$CH_3C_6H_4$	CH_3	0	30	100
h	p-ClC_6H_4	CH_3	0	5	100
i	m-ClC_6H_4	CH_3	0	15	100
j	p-FC_6H_4	CH_3	0	30	100
k	p-$CH_3OC_6H_4$	CH_3	0	25	100
l	C_6H_5	C_6H_5	0	30	90
m	2-thiophenyl	CH_3	40	90	100
n	2-furye	CH_3	0	60	100

* 对照药剂：硫双灭多威，10 μg/mL 死虫率95%，20 μg/mL 死虫率100%

1.2　杀虫活性测定

将化合物3纯品溶于丙酮，配成

一定浓度的溶液。以粘虫 *Mythimna separata* Walker 3龄幼虫为试材，采用实验室常用的浸叶法，于室温(25℃)下观察48 h,测定了化合物3的杀虫活性(表1)。

1.3 抗乙酰胆碱酯酶活性测定

以美洲大蠊 *Periplaneta americana* 雄性成虫中枢神经系统（头、腹神经索）为试材，采用改进的 Ellman[12]方法，测定了化合物3在离体条件下的抗乙酰胆碱酯酶活性。

1.3.1 酶活抑制率测定：将50 μL 一定浓度的化合物3丙酮溶液先与50 μL 酶液（蛋白含量35～45 μg）混和，于37℃保温5 min，再加入100 μL 硫代乙酰胆碱（1.0×10^{-3}mol/L）作底物，于37℃水浴中保温反应15 min。然后以1.8 mL DTNB* -乙醇-磷酸缓冲溶液（5.0×10^{-6} mol/L）中止酶反应并显色，于412 nm 下比色，测定 OD 值（处理酶管 OD 值)。用含4×10^{-5}mol/L 毒扁豆碱的磷酸缓冲溶液（pH=7.5）代替药液，进行空白调零。直接用50 μL 磷酸缓冲溶液取代药液，测定酶活力未被抑制情况下的 OD 值(未抑制酶管 OD 值)，然后按如下公式，求得所测药液的酶活抑制率。

$$酶活抑制率=\frac{未抑制酶管\ OD\ 值-处理酶管\ OD\ 值}{未抑制酶管\ OD\ 值}\times100\%$$

1.3.2 酶活抑制中率 I_{50}测定：将测试化合物配成5个不同浓度的药液，分别测定各个浓度下的酶活抑制率，然后求出测试化合物的酶活抑制中率 I_{50}值。化合物3的抗乙酰胆碱酯酶活性数据见表2。

表2 化合物3的抗乙酰胆碱酯酶活性数据

化合物	酶活抑制率*（%）	抑制中率 I_{50}	化合物	酶活抑制率*（%）	抑制中率 I_{50}
a	75.4	6.3×10^{-6}	i	72.8	5.4×10^{-6}
b	79.8	3.7×10^{-6}	j	54.6	1.3×10^{-5}
c	66.8	9.0×10^{-6}	k	69.8	6.4×10^{-6}
d	55.3	1.2×10^{-5}	l	33.0	2.7×10^{-5}
e	55.3	1.2×10^{-5}	m	68.2	7.5×10^{-6}
f	50.2	1.5×10^{-5}	n	65.7	9.2×10^{-6}
g	70.0	7.4×10^{-6}	灭多威	83.3	7.4×10^{-6}
h	70.1	7.3×10^{-6}			

* 测定浓度6.25 μg/mL

1.4 小鼠口服毒性测定

试验动物：昆种小白鼠，体重范围18～24 g，由天津药物研究院动物研究室提供。

方法：首先进行预试验，确定剂量范围，然后将雌、雄小白鼠各自随机分组。给药前隔夜禁食，将配成不同剂量的药液经口一次灌胃。给药后，令小白鼠自由摄食、饮水，于室温下观察2周，随时记录出现的症状和死亡情况。试验结果用统计学进行处理，计算 LD_{50}（mg/kg）。

按着如上方法，测定了化合物3e 的小鼠急性口服毒性，对于雌、雄小白鼠 LD_{50}均为

* DTNB 为5，5'-二硫代双（2-硝基苯甲酸）

430 mg/kg。

2　结果与讨论

表1数据显示，化合物3具有优良的杀虫活性。在50 μg/mL 浓度下，全部14个化合物对粘虫几乎均具有100%杀虫效果。在更低测试浓度下。化合物结构与杀虫活性的关系才显现出来。R、R′中至少有一个苯基或取代苯基时，杀虫活性相对较低，在20 μg/mL 浓度下，死虫率在40%以下，在10 μg/mL 浓度下则死虫率均为0，R、R′均为苯基时（化合物3l），杀虫活性最差；R、R′均为烷基时（化合物3a～d），杀虫活性较高，在20 μg/mL 浓度下，死虫率在35%～70%；硅上带有2-噻吩基时（化合物3m），杀虫活性最好，在20 μg/mL 浓度下死虫率为90%，10 μg/mL 浓度下仍有40%。与对照药剂硫双灭多威相比，杀虫活性接近一半。

采用改进后的 Ellman 方法[12]测定了化合物3的抗乙酰胆碱酯酶活性，结果显示该类化合物具有很好的抗乙酰胆碱酯酶活性（表2），半数以上化合物的活性达到母体灭多威的水平。从 I_{50}数据上看，化合物3a、b、h、i、k 的抗乙酰胆碱酯酶活性甚至超过了母体灭多威。由此表明对母体灭多威进行适当衍生化，有可能提高其杀虫活性。

考虑到方法误差的情况下，化合物3的杀虫活性（活体）与其抗乙酰胆碱酯酶活性（离体）具有很好的相关性。从整体上看，杀虫活性好的化合物同样表现出高的抗乙酰胆碱酯酶活性，如化合物3a、b、m；杀虫活性差的化合物其抗乙酰胆碱酯酶活性亦差，如化合物3l。由此可见，灭多威衍生物3在生物体内的作用位点仍是乙酰胆碱酯酶，与母体灭多威相同。

与预期结果一致，对母体灭多威进行硅衍生化后，不仅能保持很好的杀虫活性。而且可有效地降低其对哺乳动物的毒性。化合物3e 对雌、雄小白鼠的急性口服毒性 LD_{50}为430 mg/kg，与灭多威（LD_{50} 17 mg/kg～24 mg/kg）相比，毒性下降约20倍。

参　考　文　献

1　Fahmy M A H, Fukuto T R *et al*. The selective toxicity of new N-phosphorothioyl carbamate esters. J. Agric. Food Chem., 1970, 18: 793

2　Dutton F E, Gemrich E G *et al*. Insecticidal phosphoramidothio derivatives of the carbamate methomyl. J. Agric. Food Chem., 1981, 29: 1111

3　Black A L, Chiu Y C *et al*. Selective toxicity of N-sulfenylated derivatives of insecticidal methylcarbamate esters. J. Agric. Food Chem., 1973, 21: 747

4　Fukuto T R, Black A L *et al*. Environmental quality and safety. In: Coulston F, Korte F ed. Suppl. Vol Ⅲ. George Thieme: stuttgart. 1975, 394

5　Goto T, Yasudomi N *et al*. Synthesis and biological activity of new aminosulfenyl derivatives of the methylcarbamate insecticide carbofuran. Japanese J. Pestic. Sci., 1988, 13: 39

6　Fahmy M A H, Fukuto T R. N-sulfinylated derivatives of methylcarbamate esters. J. Agric. Food Chem., 1981, 29: 567

7　Fessenden R J, Ahlfors C. The metabolic fate of some silicon-containing carbamates. J. Med. Chem., 1967, 10 (5): 810

8　谢庆兰，张增佑. 具有生物活性的有机硅化合物研究近况. 有机化学，1984，(3)：187

9 Sieburth S M, Manly C J *et al*. Organosilane insecticides. Part Ⅰ: Biological and physical effects of isosteric replacement of silicon for carbon in Etofenprox and MIT-800. Pestic. Sci., 1990, 28: 289

10 李正名，贺峥杰. 杀菌剂氟硅唑的创制与经验. 农药，1992，31 (5)：36

11 Block E, Laffitte J A *et al*. Synthesis and reactions of 3-mercaptocyclobutanol and derivatives. J. Org. Chem., 1986, 51 (18): 3428

12 Ellman G L, Courtney K D *et al*. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase. Biochem. Pharmacol. 1961, 7: 88

STUDIES ON SYNTHESIS AND INSECTIDAL AND ANTI-ACETYLCHOLIN ESTERASE ACTIVITIES OF NOVEL SILICON-CONTAINING CARBAMATES

He Zhengjie Li Zhengming Xu Jianhua Shang Zhizhen

(Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University Tianjin 300071)

Abstract Fourteen novel silicon-containing derivatives **3** of 1-methylthioethylideneamino methylcarbamate (Methomyl) were synthesized and their insecticidal and antiacetylcholinesterase activities were also determined. Results showed compounds **3** have a high insecticidal activity against armyworm (*Mythimna separata* Walker) at 50 μg/mL. Most of them have an anti-acetylcholinesterase activity nearly equal to the parent Methomyl **1** when *Periplaneta americana* was used as testing insect.

Key words carbamate, silicon derivatization, insecticidal activity, antiacetylcholinesterase activity